

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-203383

⑬ Int. Cl.⁴C 07 D 487/04
A 61 K 31/495

識別記号

1 4 4
A D Z

庁内整理番号

7430-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)8月16日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 抗菌化合物

⑯ 特 願 昭63-26052

⑰ 出 願 昭63(1988)2月5日

⑱ 発 明 者 三 宅 昭 夫 大阪府枚方市大峰元町2丁目30番22号

⑲ 発 明 者 吉 村 義 信 大阪府茨木市美穂ヶ丘19番C-601号

⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉑ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

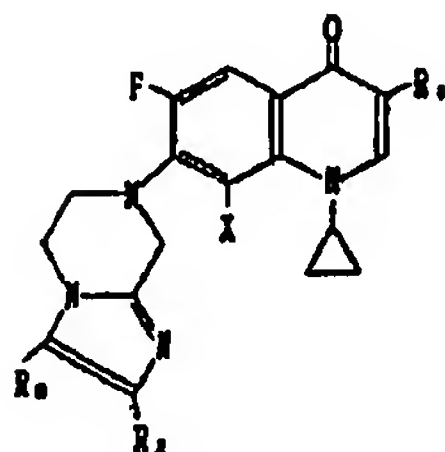
明 細 書

1. 発明の名称

抗菌化合物

2. 特許請求の範囲

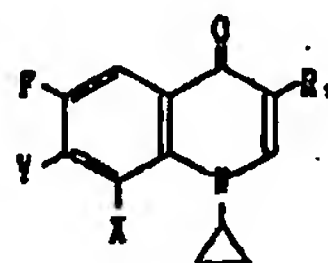
(1) 式[Ⅰ]



[Ⅰ]

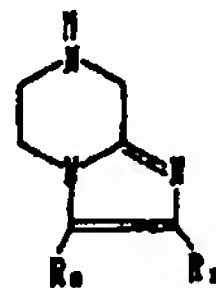
(式中、Xはハロゲン原子を、R₁はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、R₂およびR₃は、独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または、置換されていてもよいフェニル基を示す。但し、R₂およびR₃が同時に水素原子である場合を除く。)で表わされるキノロン化合物またはその塩。

(2) 式[Ⅱ]



[Ⅱ]

(式中、X、R₁は請求項1に定義した通りで、Yは反応性脱離基を示す。)で表わされる化合物またはその塩と、式[Ⅲ]



[Ⅲ]

(式中、R₄およびR₅は請求項1に定義した通り。)で表わされる化合物とを組合せ、要すれば、加水分解することを特徴とする請求項1記載のキノロン化合物またはその塩の製造方法。
(3) 請求項1記載のキノロン化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、改良された抗菌活性を有する新規キノロンカルボン酸化合物、その製造方法ならびにその新規化合物を有効成分とする抗菌剤に関する。
[従来の技術]

キノロンカルボン酸系抗菌剤はナリジクス酸にはじまり、ピリミド酸更にピベミド酸が開発されてきた。これらはグラム陰性菌に有効な尿路感染症治療薬として临床上用いられている。近年、開発されたノルフロキサシン、エノキサシン及びオフロキサシンが現在ニューキノロン系抗菌剤として臨床に汎用されている。これら市販品や開発品では、7位にピペラジニル基をもつものが主流であるが、これらの市販品とは異なる新しい系統の化合物として、7位に縮合ピペラジニル基を持つキノロンカルボン酸系化合物についても、研究がなされ、特許出願も何件かなされている。これらの特許出願としては、例えば、特開昭61-205258、同59-204193、同59-204194、同59-222494、同60-23381及び同60-23382等が挙げられる。

かつ副作用(特に中枢性)の少ない抗菌剤の登場が望まれている。

本発明の目的は、このような従来のキノロン系化合物に比べより抗菌力が改良された新しい構造のキノロン系化合物を提供することにある。

[課題を解決するための手段]

本発明者らは、よりすぐれた抗菌力を有するキノロン系化合物を得るべく鋭意研究を行った結果、7位に置換基を有する5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基という特定の縮合複素環系を有するキノロン系化合物の創製に成功するとともに、これら特定縮合複素環系を7位に持つ化合物のうち、特に1位に特定の基を持つ本発明のキノロン系化合物またはその塩は、意外にも、従来具体的に公知のキノロン系化合物に比べグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても格段優れた抗菌力を発現することを知見し、本発明を完成させるに至った。

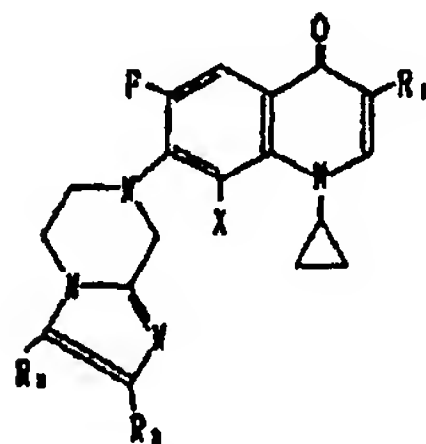
すなわち、本発明は

式[1]

これらの特許出願に具体的に開示されているキノロンカルボン酸系化合物が、7位に持つピペラジニル基に縮合している環はいずれも飽和した環である。一方不飽和の環が縮合した複素環系を7位に有するキノロン化合物は、特開昭60-166681に開示されている。

[発明が解決しようとする課題]

ノルフロキサシン及びエノキサシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して著しい抗菌活性を示すが、グラム陽性菌に対する活性はグラム陰性菌に対するほど強くない。更に動物あるいはヒトに経口投与した場合の、経口吸収性あるいはバイオアベイラビリティ(生物学的利用率)の点でさらに改善が望まれる。オフロキサシンはこれらの問題がある程度改善された抗菌剤と考えられているが、なお、抗菌活性の面においては、必ずしも満足できるものでない。第三世代セフェム系に高度耐性を示すメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌等のブドウ球菌、および腸球菌、溶連菌等のグラム陽性菌への抗菌活性が改善され、



[1]

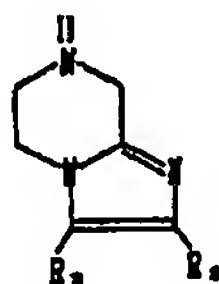
(式中、Xはハロゲン原子を、R₁はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、R₂およびR₃は、独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または、置換されていてもよいフェニル基を示す。但し、R₂およびR₃が同時に水素原子である場合を除く。)で表わされるキノロン化合物またはその塩およびその製造法およびそれらを有効成分とする抗菌剤に関する。

式[1]で表わされる化合物において、R₁で表わされるエステル化されたカルボキシル基のエステル部分としては、例えば、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、アリール、複素環基及びシリル基が挙げられる。さらにその具体

例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、ピロイルオキシメチルエステル、アセトキシメチルエステル等が挙げられる。

すなわち、 R_1 は式〔I〕で示される化合物がカルボン酸またはその薬題学的に許容しうるエステルであってもよいことを示す。

X で表わされるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。 R_1 及び R_2 で表わされる低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基等のC₁₋₃アルキルが好ましい。置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル、2-メトキシエチル基等の低級アルコキシ置換アルキル基、例えばトリフルオロメチル基等のハロゲン置換アルキル基が含まれる。 R_1 および R_2 で表わされる置換されていてもよいフェニル基の置換分としては、塩素及びフッ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ等の低級アルコキシ基及び、メチル、エチル等の低級アルキ



〔III〕

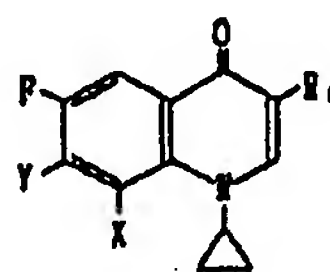
(式中、 R_1 および R_2 は同義の通りである。)で表わされる化合物とを縮合させ、要すれば加水分解することにより得られる。式〔II〕における反応性脱離基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、アールスルホニル(例、ベンゼンスルホニル、*p*-トリルスルホニル)、アールスルフィニル(例、ベンゼンスルフィニル)、低級アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル)、アールスルホニルオキシ(例、ベンゼンスルホニルオキシ)、低級アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ)等が挙げられる。

本反応は、エタノールの如きアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンの如きエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンの如き芳香族炭化水素類、*N*-メチルピ

ル基等が含まれる。

本化合物のうち、とりわけ X がフッ素原子、または塩素原子で、 R_1 がカルボキシ基、 R_2 がメチル、エチル、メトキシメチルまたはフェニル、 R_1 が水素原子またはメチルである化合物が好ましい。とりわけ X がフッ素原子で R_1 がカルボキシ基であり、 R_2 がメチル、エチルまたはフェニルで R_1 が水素原子である化合物は、すぐれた抗菌作用を示す実施態様である。

式〔I〕で示される本願発明の目的化合物は、式〔II〕



〔II〕

(式中、 Y は反応性脱離基を示し、 X および R_1 は前記の通りである。)で表わされる化合物またはその塩と、式〔III〕

ロリドン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、10~200℃、好ましくは50~150℃において、30分から24時間、通常は1~5時間行なう。

本反応は脱酸剤の存在下に原料化合物〔II〕を原料化合物〔II〕に対して当量ないしやや過剰量好ましくは、1.0~4倍モル量使用して行なうのが好ましい。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム等の重炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等の有機塩基が挙げられる。なお、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン等を過剰に用いて脱酸剤の役割と溶媒としての役割を兼ねさせてもよい。脱酸剤は、通常、原料化合物〔II〕に対して、1.5~4倍モル量好ましくは2~9倍モル量用いられる。あるいは、原料化合物〔II〕を過剰に用いて脱酸剤としての役割を兼ねさせてもよい。

更に R_1 がエステル化されたカルボキシ基で

ある場合、この縮合反応後、所望により、通常よく知られた方法、例えば酸またはアルカリによる加水分解によりR₁がカルボキシル基の化合物に変換することができる。このような加水分解は例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ又は例えば塩酸や硫酸のような酸によって、水、メタノール、エタノール等のアルコール類あるいはそれらの混合溶媒中で室温から溶媒の沸点で容易に実施することができる。すなわち、自体公知の方法によって、加水分解を行なうことができる。

次に式[1]で表わされる化合物は、所望ならば常法に従ってその塩に変換することができる。本発明の塩としては通常用いられる無毒性塩が適しており、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸の塩が挙げられる。またカルボキシル基におけるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム等の塩が挙げられる。

このような接触還元での、触媒としては白金、酸化白金、パラジウム、ラネーニッケル、ロジウムが挙げられ、とくに白金、酸化白金、パラジウムが好ましい。反応温度は室温もしくは加熱下で実施されるが、好ましくは室温から150℃である。水素圧としては常圧から200気圧で行なわれる。更に反応溶媒としては水、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸が挙げられる。好ましくは、エタノール、水および酢酸である。

更に本発明化合物[1]もしくはその生理学的に許容される塩を人に対して抗菌剤として使用する場合、その投与量は、年齢、体重、症状、投与経路、投与回数等により異なるが、1日当り0.5～500mg/kg、好ましくは5～100mg/kgを1日2～3回に分割して投与するのがよい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

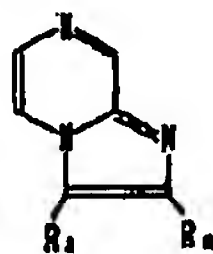
本発明の化合物は原薬のままでもよいが、通常製剤用剤体と共に調製された形で投与される。その具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細

このようにして得られる[1]またはその塩は、自体公知の手段たとえば蒸餾、液性変換、転溶、溶媒抽出、凍結乾燥、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどに単離精製することができる。

尚、原料化合物[II]は、例えば、特開昭61-1682に記載の方法又はそれと同様な方法に従って製造することができる。

式[II]で表わされる出発化合物の塩としては、式[1]で表わされる化合物について、上記したような塩がそのまま適用される。

前記式[II]で表わされる化合物は、例えば式[IV]



[IV]

で示される化合物をジャーナル ケミカル リサーチ シノプス 1984年28頁に記載の方法またはそれに準じた接触還元法で還元することにより得られる。

投剤、散剤、シロップ剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。経口用製剤剤体としては、デンプン、マンニト、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用剤体としては、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。

[発明の効果]

下記する本発明の代表化合物である実施例1～8の化合物について試験管内抗菌活性を、市販品のノルフロキサシン、オフロキサシンの試験管内抗菌活性とともに調べた。その結果を、表1に示す。尚、試験管内抗菌活性は、下記の方法により、最小阻止濃度(MIC)をμg/mlで表わした。

測定方法:

試験化合物のMIC値は寒天希釈法(agar dilution method)により決定した。即ち、順次希められた試験化合物の水溶液1.0mlをシャーレ(petri dish)に注ぎ、次にトリプティカーゼ・ソイ・アガー(Trypticase soy agar)9.0ml

を注いで混ぜる。その混合寒天プレート上に試験菌の懸濁液(約 10^8 CFU/ml)塗抹する。

37℃で18時間培養(incubation)した後、試験菌の増殖を完全に阻害する試験化合物の最低濃度を、最小阻害濃度(MIC: minimal inhibitory concentration)とする。

(以下 余 白)

表 1 (つづき)

試験菌	供試化合物	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
(1)スタヒロコッカス・オーレウス (S. aureus) FDA 209P		0.2	0.39	0.39	<0.1	0.39
(2)スタヒロコッカス・オーレウス (S. aureus) 308A-1		0.2	0.39	0.78	<0.1	0.39
(3)ストレプトコッカス・ピオゲネス (S. pyogenes) S-8		0.39	0.78	1.56	0.78	0.78
(4)ストレプトコッカス・フェシウム (S. faecium) IFO 3128		0.39	0.78	1.56	0.78	0.78
(5)ストレプトコッカス・ニューモニア (S. pneumoniae) Type 1		0.39	0.78	0.78	1.56	0.78
(6)エシエリヒア・コリー (E. coli) NIH Jc-2		0.39	0.78	<0.1	1.56	0.78
(7)クレブジラ・ニューモニア (K. pneumoniae) DT		0.2	0.39	<0.1	1.56	0.39

表 1

試験菌	供試化合物	ノルフロキサシン	オフロキサシン	実施例 1	実施例 2	実施例 3
(1)スタヒロコッカス・オーレウス (S. aureus) FDA 209P		0.39	0.39	<0.1	<0.1	0.1
(2)スタヒロコッカス・オーレウス (S. aureus) 308A-1		3.13	0.78	<0.1	<0.1	0.1
(3)ストレプトコッカス・ピオゲネス (S. pyogenes) S-8		12.5	3.13	0.2	0.39	0.78
(4)ストレプトコッカス・フェシウム (S. faecium) IFO 3128		1.56	1.56	0.2	0.39	0.78
(5)ストレプトコッカス・ニューモニア (S. pneumoniae) Type 1		2.13	1.56	0.2	0.39	0.78
(6)エシエリヒア・コリー (E. coli) NIH Jc-2		0.2	0.1	<0.1	0.2	0.39
(7)クレブジラ・ニューモニア (K. pneumoniae) DT		0.2	0.1	<0.1	0.2	0.2

表 1 で示された最小阻止濃度からわかるように本発明化合物は、市販のノルフロキサシン及びオフロキサシンに比べグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示す。従って、本発明化合物は、各種病原菌に起因するヒトを含む動物や魚類等の疾病治療薬として有用であり、農薬、食品の保存剤、あるいは手術器具の消毒剤等としても利用可能である。

[実施例]

以下に参考例、実施例で本発明をさらに詳しく説明するが、これらは単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下の参考例、実施例においてカラムクロマトグラフィーにおける溶出は TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC 観察においては、TLC プレートとして (Merck) 社製のキーゼルゲル 80 F₂₅₄ (70~230 メッシュ) を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出

器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60(70~230メッシュ)を用いた。またNMRスペクトルは内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いてX_L-100A(100MHz), EM960(80MHz), EM990(90MHz)またはT₆₀(60MHz)型スペクトrometerで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において()内に示した数値は各溶媒の容積混合比である。参考例、実施例中の記号は次のような意味を有する。

- s : シングレット
- t : トリプレット
- q : カルテット
- br : ブロード
- dd : ダブル ダブレット
- m : マルチプレット
- j : カップリング定数

参考例1

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出すると2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.6gが得られる。

NMRスペクトル(CDCl₃)δ: 1.35(3H, t, J=7Hz), 2.87(2H, q, J=7Hz), 7.45(1H, s), 7.80(1H, d, J=5Hz), 7.98(1H, dd, J=5Hzと1.5Hz), 8.98(1H, d, J=1.5Hz)

b) 2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.6gをエタノール35mlに溶解し、酸化白金100mgの存在下、水素気流中室温で攪拌する。計算量の水素を吸収させたのち、触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮すると、2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.5gが黄色油状物として得られる。

NMRスペクトル(CDCl₃)δ: 1.20(3H, t, J=7Hz), 2.58(2H, q, J=7Hz), 3.19(2H, t, J=5Hz), 3.43(2H, br), 3.88(2H, t, J=5Hz), 4.07(2H, s), 6.49(1H, s)

参考例3

2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒド

2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.0g
(ジャーナル メディカル ケミストリー 27巻, 206頁, 1984年(J. Med. Chem., 27, 206, 1987)の記載方法で合成)をエタノール70mlに溶解し、酸化白金170mgの存在下、水素気流中室温で攪拌する。計算量の水素を吸収させたのち、触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮すると、2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.0gが得られる。

NMRスペクトル(CDCl₃)δ: 2.20(2H, s), 2.82(2H, s), 3.18(2H, t, J=5Hz), 3.88(2H, t, J=5Hz), 4.03(2H, s), 6.51(1H, s)

参考例2

2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) アミノピラジン8.4g、1-ブロモ-2-ブタノン11.2gおよびエタノール70mlの混合液を2時間加熱還流後、反応液を冷却し、析出した結晶をろ去する。ろ液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

ロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) アミノピラジン14.5g、1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン27.7gおよびエタノール150mlの混合液を70℃で4時間加熱攪拌する。析出不溶物をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を1規定塩酸70mlで抽出する。塩酸溶液を炭酸ナトリウムで中和後クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下で溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出すると2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン3.0gが得られる。

NMRスペクトル(CDCl₃)δ: 1.37(6H, d, J=7Hz), 3.17(1H, s), 7.45(1H, s), 7.80(1H, d, J=5Hz), 7.98(1H, dd, J=5Hzと1.5Hz), 9.00(1H, d, J=1.5Hz)

b) 2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.8gを参考例1と同様の条件下で接触還元を行なうと2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.7gが

得られる。

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 1.25(6H,d,J=7Hz), 2.90(1H,s), 3.25(2H,t,J=5Hz), 3.97(1H,t,J=6Hz), 4.15(2H,s), 5.6(1H,br), 6.67(1H,s)

参考例4

2-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) 2-クロロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.3g(ジャーナル メディカル ケミストリー 27巻,206頁,1984年(J. Med. Chem., 27, 206, 1984)に記載の方法で合成)をメタノールに溶かし、28%ナトリウムメチラート メタノール溶液3mlを加えて6時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去後、残渣に水50mlを加え、塩酸で中和後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出すると2-メトキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.3g

減圧下に溶媒を留去し、残留物を水にとかし、炭酸ナトリウムでアルカリ性としたのち、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後減圧下で溶媒を留去すると3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン9.4gが得られる。

融点 155-157℃

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 2.52(3H,s), 7.67(1H,s), 7.87(2H,s), 9.06(1H,s)

b) 3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン5.1gを参考例と同様の条件下で接触還元を行なうと3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン5.2gが得られる。

融点 38-41℃

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 2.13(3H,s), 2.27(1H,s), 3.21(2H,t,J=5Hz), 3.73(2H,t,J=5Hz), 4.01(2H,s), 6.67(1H,s)

参考例5

3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) アミノピラジン20.1gをエタノール20

gが得られる。

融点 71-72℃

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 3.49(3H,s), 4.69(2H,s), 7.67(1H,s), 7.84(1H,d,J=5Hz), 8.03(1H,dd,J=5Hzと1.5Hz), 9.03(1H,d,J=1.5Hz)

b) 2-メトキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.6gを参考例1と同様の条件下で接触還元を行なうと2-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.7gが得られる。

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 3.21(2H,t,J=5Hz), 3.42(3H,s), 3.93(2H,t,J=5Hz), 4.09(2H,s), 4.38(2H,s), 6.80(1H,s)

参考例6

3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) アミノピラジン12.8gをエタノール200mlに溶解し、2-ブロモプロピオンアルデヒド30gを加えて60℃で6時間加熱操作する。減

0mlに溶解し、2-ブロモブチルアルデヒド35.2gを加えて70-80℃で1.5時間加熱操作する。反応液を減圧下で濃縮し析出した結晶をろ取し、これを水にとかし、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後減圧下で濃縮乾固し、残渣をエーテルから再結晶すると3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.2gが得られる。

融点 127-128℃

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 1.41(3H,t,J=7.5Hz), 2.89(2H,q,J=7.5Hz), 7.60(1H,s), 7.87(2H,s), 9.06(1H,s)

b) 3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン3.0gを参考例1と同様の条件下で接触還元すると3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン3.2gが得られる。

NMRスペクトル(CDC_l) δ : 1.23(3H,t,J=7.5Hz), 2.13(1H,br), 2.50(2H,q,J=7.5Hz), 3.22(2H,d,J=5Hz), 3.76(2H,d,J=5Hz), 4.05(2H,s), 6.70(1H,s)

参考例7

2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

a) アミノピラジン9.4gをエタノール200mlに溶解し、2-ブロモアセトフェノン20gを加えて4時間加熱還流する。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を水にとかし、炭酸ナトリウムでアルカリ性としたのち、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出すると2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.0gが得られる。

融点 155-157℃

NMRスペクトル(CDC₂H₂)δ: 7.3~7.6(2H,m), 7.8~8.2(5H,m), 9.12(1H,s)

b) 2-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン2.0gを参考例1と同様の条件下で接触還元を行なうと2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.4gが得られる。

実施例1

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(特開昭61-1682に従って得た)0.28gと2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.53gとをピリジン5mlに溶解して70~90℃で6.5時間加熱撹拌する。減圧下に溶媒を留去後残渣をクロロホルムに溶解し、0.1規定塩酸で抽出する。抽出液をアンモニア水で中和後クロロホルム300mlで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残渣をメタノールから再結晶すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリ

融点 50-53℃

NMRスペクトル(CDC₂H₂)δ: 2.17(1H,br), 3.18(2H,t,J=5Hz), 3.91(2H,t,J=5Hz), 4.10(2H,s), 7.03(2H,s), 7.1~7.5(3H,m), 7.8~7.85(2H,s)

参考例8

2-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.0g(ジャーナル ヘテロサイクリックケミストリー, 23巻, 1031頁, 1986年(J. Heterocyclic Chemistry 23, 1031, 1986)の記載方法で合成)を参考例1と同様の条件下で接触還元を行なうと2-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.9gが得られる。

融点 54.5-58.5℃

NMRスペクトル(CDC₂H₂)δ: 1.94(1H,s), 3.22(2H,t,J=5Hz), 3.97(2H,t,J=5Hz), 4.07(2H,s), 7.12(1H,s)

ン-3-カルボン酸0.15gが得られる。

融点 261-263℃

元素分析 C₁₃H₁₀F₂N₂O₃

計算値: C, 50.01; H, 4.59; N, 14.00

実測値: C, 50.61; H, 4.53; N, 13.76

NMRスペクトル(CDC₂H₂)δ: 1.0-1.4(4H,m), 2.22(3H,s), 3.80(2H,t,J=5Hz), 3.96(1H,s), 4.13(2H,t,J=5Hz), 4.67(2H,s), 8.64(1H,s), 7.85(1H,dd,J=12Hzと2Hz), 8.81(1H,s)

実施例2

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸0.28gと2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.49gとをピリジン4mlに溶解し、110-120℃で8時間加熱撹拌する。冷後反応液にエ

チルエーテル100mlを加え析出する不溶物をろ去する。ついでろ液を室温に放置後析出結晶をろ取し、メタノールとエチルエーテルの混合溶媒から再結晶すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.1gが得られる。

融点 226-227℃

元素分析 $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C, 59.57; H, 5.00; N, 12.22

実測値: C, 59.78; H, 4.82; N, 12.40

NMRスペクトル($CDCl_3-CD_3OD$) δ :

1.1-1.4(4H,m), 1.22(2H,t, $J=7Hz$), 2.58(2H, q, $J=7Hz$), 3.83(2H,t, $J=5Hz$), 4.17(2H,t, $J=5Hz$), 3.9-4.1(1H,m), 4.41(2H,s), 4.85(2H,s), 6.79(1H,s), 7.92(1H,dd, $J=12Hz$ と2Hz), 8.81(1H,s)

実施例3

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-

計算値: C, 60.41; H, 5.30; N, 12.81

実測値: C, 60.41; H, 5.03; N, 13.00

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ :

1.1-1.4(4H,m), 1.25(2H,d, $J=7Hz$), 1.87(1H,m), 3.78(2H,t, $J=5Hz$), 3.97(1H,m), 4.12(2H,t, $J=5Hz$), 4.68(2H,s), 6.80(1H,s), 7.93(1H,dd, $J=12Hz$ と2Hz), 8.76(1H,s)

実施例4

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸
1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.74gと3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.07gとをN-メチルピロリドン4mlに溶解し、60-70℃で2時間加熱撹拌する。冷後、反応液にメタノールを加え、析出結晶をろ取し、メタノールついでエチルエーテルで洗浄し、乾燥する

-(2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.43gと2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.0gとをN-メチルピロリドン6mlに溶解し、100-120℃で8時間加熱撹拌する。冷後反応液にエチルエーテル200mlを加えて不溶物をろ去する。ろ液を濃縮後、再度クロロホルムにとかし、0.1規定塩酸120mlで抽出する。酸性溶液をアンモニア水で中和し、析出結晶をろ取、水洗、乾燥後、メタノールから再結晶すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン0.15gが得られる。

融点 236-237℃

元素分析 $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C, 60.41; H, 5.30; N, 12.81

実測値: C, 60.41; H, 5.03; N, 13.00

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ : 1.1-1.4(4H,m), 1.25(2H,d, $J=7Hz$), 1.87(1H,m), 3.78(2H,t, $J=5Hz$), 3.97(1H,m), 4.12(2H,t, $J=5Hz$), 4.68(2H,s), 6.80(1H,s), 7.93(1H,dd, $J=12Hz$ と2Hz), 8.76(1H,s)

融点 240-241℃

元素分析 $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C, 58.68; H, 4.88; N, 13.68

実測値: C, 58.51; H, 4.64; N, 13.28

NMRスペクトル($d_6-DMSO-CD_3CO_2D$)

δ : 1.0-1.4(4H,m), 2.24(2H,s), 3.8-4.4(4H,m), 4.94(2H,s), 7.43(1H,s), 7.90(1H,dd, $J=12Hz$ と1.5Hz), 8.74(1H,s)

実施例5

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸
1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-カルボン

酸0.57gと3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.24gとをN-メチルピロリドン8mlに溶解し、80-70℃で2時間加熱撹拌する。冷後、反応液にエチルエーテル100mlを加えて不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、0.1規定塩酸100mlで抽出する。酸性溶液をアンモニア水で中和後クロロホルム(100ml×2)で抽出し、抽出液を乾燥後減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノールとエチルエーテルの混合溶媒から再結晶すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.16gが得られる。

融点 250-252℃

元素分析 $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C, 59.55; H, 4.00; N, 13.23

実測値: C, 59.21; H, 4.97; N, 13.13

NMRスペクトル($CDCl_3$ - CD_3OD) δ :

トラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.34gが得られる。

融点 277-279℃

元素分析 $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3 \cdot H_2O$

計算値: C, 52.50; H, 4.62; N, 11.66

実測値: C, 52.61; H, 4.44; N, 12.05

NMRスペクトル(CF_3COOD) δ : 1.3-1.7(4H, m), 3.6-4.1(1H, m), 4.1-4.3(2H, m), 4.4-4.7(2H, m), 5.23(2H, br), 7.59(6H, s), 8.24(1H, dd, J=12Hzと1.5Hz), 9.30(1H, s)

実施例7

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.57gと2-トリフルオロメチル

1,1-1.45(4H, m), 1.29(3H, t, J=7.5Hz), 2.60(2H, q, J=7.5Hz), 3.75-4.2(5H, m), 4.67(2H, s), 6.74(1H, s), 7.95(1H, dd, J=12Hzと2Hz), 8.81(1H, s)

実施例8

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.57gと2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.2gとをN-メチルピロリドン3mlに溶解し、100-105℃で3時間加熱撹拌する。冷後、反応液にメタノール2mlとエチルエーテル100mlを加え、析出結晶をろ取し、メタノールで洗浄後、乾燥すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-フェニル-5,6,7,8-テ

-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.16gとをN-メチルピロリドン3mlに溶解し、100-105℃で5時間加熱撹拌する。減圧下に溶媒を留去し、残渣にエチルエーテルを加え、析出物をろ取し、メタノールついでエチルエーテルで洗浄、乾燥すると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.24gが得られる。

融点 280-282℃

元素分析 $C_{26}H_{20}F_3N_2O_3 \cdot 3/2H_2O$

計算値: C, 49.90; H, 3.77; N, 11.64

実測値: C, 49.90; H, 3.47; N, 12.07

NMRスペクトル(CF_3COOD) δ : 1.3-1.7(4H, m), 4.00-4.30(2H, m), 4.25-4.90(2H, m), 5.24(2H, br), 7.86(1H, s), 8.20(1H, dd, J=12Hzと1.5Hz), 9.37(1H, s)

実施例9

特開平1-203383 (11)

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸0.43gと2-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン1.0gとをN-メチルピロリドン6mlに溶解し、100-110℃で4.5時間加熱撹拌する。反応液にクロロホルム100mlを加え、水洗後、0.1規定塩酸120mlで抽出する。酸性溶液をアンモニア水で中和後、クロロホルム200mlで抽出し、抽出液を乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留物をクロロホルムとメタノールの混合溶媒から精製化させると1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(2-メトキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-

キノリン-3-カルボン酸0.22gが得られる。

融点 222-224℃

元素分析 $C_{21}H_{16}F_2N_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C, 57.39; H, 4.83; N, 12.75

実測値: C, 57.84; H, 4.67; N, 12.88

NMRスペクトル($CDCl_3$ - CD_3OD) δ :

1.10-1.40(4H, m), 2.41(2H, s), 3.80(2H, d, $J=5Hz$), 4.00(1H, s), 4.17(2H, d, $J=5Hz$), 4.37(2H, s), 4.67(2H, s), 6.88(1H, s), 7.92(1H, dd, $J=12Hz$ と2Hz), 8.75(1H, s)

代理人 弁護士 岩田



手続補正書 (自発)

昭和63年 3月22日



特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第26052号

2. 発明の名称

抗腫化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区西修町2丁目27番地

名称 (293) 武田薬品工業株式会社

代表者 梅本純正

4. 代理人

住所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

氏名 弁護士 (8954) 岩田 弘

東京連絡先(特許法関係)電話 278-2218・2219

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書の第32頁の下から第5行目から第3行目にかけての「1-シクロプロピル-……ピラジン」を「標記化合物」に訂正する。

以上



This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)